

DOI 10.36074/logos-21.07.2023.53

## ПРОФІЛАКТИКА ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ

ORCID ID: 0000-0001-8746-1878

**Бондар Олександр Вадимович**

д-р.мед.наук, професор кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, лікар-онкомамолог  
*Одеський національний медичний університет*

ORCID ID: 0000-0002-1145-6690

**Рибін Андрій Ігорович**

д-р.мед.наук, професор кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, лікар-онкогінеколог  
*Одеський національний медичний університет*

ORCID ID: 0000-0003-3778-4868

**Кузнецова Ольга Володимирівна**

канд.мед.наук, доцент кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, клінічний онколог  
*Одеський національний медичний університет*

УКРАЇНА

**Вступ.** Хіміотерапевтично-індукована периферична нейропатія є дозолімітуючим побічним нейротоксичним ефектом цілого ряду хіміопрепаратів, серед яких препарати платини, таксани, алкалоїдні препарати, а також нові таргетні препарати, зокрема бортезамід та ленолідамід. Типовим шляхом попередження периферичної нейропатії є редукція доз хіміопрепаратів або відмова від застосування таксанів, що, у свою чергу, негативно позначається на безпосередній ефективності та віддалених результатах лікування. Периферична нейропатія, викликана таксанами, негативно впливає на довготривалу якість життя пацієнтів, характеризується тривалим персистуючим перебігом та в 40 % випадків призводить до інвалідізації [6]. Сучасні протоколи лікування раку молочної залози та раку яєчників потребують обов'язкового призначення паклітакселу в режимі щотижневого введення 80 мг/м<sup>2</sup> або кожні 3 тижні 175 мг/м<sup>2</sup> [1,5], тому проблема профілактики паклітаксел-індукованої (ПІНП) є наразі тією що постійно обговорюють.

**Актуальність.** Основний патофізіологічний механізм ПІНТ до кінця не з'ясований. Паклітаксел проявляє свою протипухлинну дію, зв'язуючись з тубуліном і стабілізує його. Таким чином пригнічуюється розкладання мікротрубочок, що призводить до зупинки клітинного циклу на фазі G2/M і загибелі клітин. Для виживання та функціонування периферичних нервів мікротрубочки вимагають активного транспорту білків та інших компонентів уздовж довгих аксонів із клітинного тіла нейрона до його дистальних синапсів. Лікування паклітакселом, ймовірно, перериває цей активний аксональний транспорт і порушує цитоплазматичний потік в уражених нейронах. У результаті процес «відмирання» починається з дистальних нервових закінчень з подальшим впливом на нейрони [6].

Як наслідок, нейротоксичність є одним із основних побічних ефектів препарату. Ризик нейротоксичності залежить від дози, тривалості та схеми застосування паклітакселу. Ризик підвищується ще більше для пацієнтів із наявною коморбідністю, яка може також спричинити розвиток нейропатії

(наприклад, цукровий діабет або захворювання нирок, зловживання алкоголю), або з одночасним або попереднім впливом іншої нейротоксичної хіміотерапії (препарати платини, алкалоїди барвінку, імуномодулятори) [3].

Найпоширенішою нейропатією, яка спостерігається при лікуванні паклітакселом, є сенсорна периферична нейропатія. Клінічні прояви є суб'єктивними: прогресуюче дистальне симетричне оніміння, поколювання, печіння, зниження або зміна чутливості або підвищення чутливості у руках або ногах по типу «рукавичок та панчо». Як правило, клінічна картина відображає аксональну периферичну нейропатію з втратою чутливості, у поєднанні з ознаками гіперзбудливості нерва, включаючи парестезію, дизестезію та біль (нейропатична біль). Пропріоцептивні та моторні ефекти стають очевидними, коли нейропатія прогресує. Нейросенсорні симптоми можуть прогресувати при продовженні хіміотерапевтичного лікування, а саме введення цитостатиків, в деяких випадках можуть проявлятися одночасною втратою деяких рефлексів в уражених кінцівках. Симптоми моторної нейропатії внаслідок ПІНП проявляються дуже рідко, насамперед у вигляді порушення ходи, слабкості в ногах [6]. У деяких пацієнтів дуже важко диференціювати ПІНП від дистальних симетричних нейросенсорних змін, пов'язаних із паранеопластичними синдромами, цукровим діабетом або токсичними/метаболічними нейропатіями.

Початок ПІНП зазвичай виникає після кількох тижнів хіміотерапії та зазвичай поступово прогресує. У деяких пацієнтів симптоми з'являються швидко вже через 24–72 години після прийому високих одноразових доз паклітакселу. Легкі симптоми можуть зменшитися або повністю зникнути протягом кількох місяців після припинення терапії [3]. Ці симптоми негативно впливають на якість життя, зменшують повсякденну активність і фізичні вправи, перешкоджаючи лікуванню раку та одужанню. Більше того, нейропатія може бути настільки серйозною, що обмежує дозу цитостатика, що призначається, знижуючи потенціал лікування. А іноді саме важка нейропатія стає причиною відмови пацієнта від життєво важливого для нього лікування.

Про нейротоксичність, спричинену паклітакселом (ПІНТ), широко повідомлялося в різних контрольованих і неконтрольованих дослідженнях [1, 5], але точна частота та поширеність, а також частка пацієнтів із ПІНТ, що зникла після лікування невідомі. Оцінка неврологічної токсичності проводилася по-різному в різних дослідженнях з точки зору діагностичних підходів, класифікації та оцінки тяжкості.

#### **Анкети для оцінки впливу хіміотерапії на якість життя та функціональний стан пацієнтів.**

Існує декілька анкет для оцінки якості життя хворих, що отримують хіміотерапію, але частіше за все використовуються EORTC QLQ – C30 (European C30) та EORTC QLQ – CIPN20 (Опитувальник Європейської організації з дослідження якості життя хворих під час проведення хіміотерапії паклітакселом та оксаліплатином) (Таб.1). Ці анкети були підтверджені в рандомізованих дослідженнях та оцінюють фізичне, соціальне, емоційне та функціональне самопочуття, включаючи неврологічні симптоми. Таким чином, оцінка симптомів на основі опитувальника може бути корисною для вимірювання суб'єктивних проявів ПІНП. Об'єктивна оцінка ПІНП виконується з використанням методу електронейроміографії (ЕМГ). Дослідження нервової провідності та голкова електроміографія (ЕМГ) можуть надати додаткову інформацію щодо стану периферичної нервової системи шляхом вимірювання швидкості проведення нервових імпульсів по сенсорних та моторних нервах і амплітуди потенціалу дії [3].

Таблиця 1

**EORTC QLQ – CIPN20**

<b>Протягом минулого тижня:</b>		<b>Не зовсім</b>	<b>Трішки</b>	<b>Наявне</b>	<b>Дуже</b>
31	У вас поколювали пальці або руки?	1	2	3	4
32	У вас поколювали пальці на ногах або стопах?	1	2	3	4
33	Чи були у вас оніміння пальців або рук?	1	2	3	4
34	Чи були у вас оніміння пальців ніг або стоп?	1	2	3	4
35	Чи відчували ви стріляючий або пекучий біль у пальцях або руках?	1	2	3	4
36	Чи відчували ви стріляючий або пекучий біль у пальцях ніг або стопах?	1	2	3	4
37	У вас були судоми в руках?	1	2	3	4
38	У вас були судоми в ногах?	1	2	3	4
39	Чи були у вас проблеми зі стоянням або ходьбою через важко відчувати землю під ногами?	1	2	3	4
40	Вам було важко розрізнити між гарячою і холодною водою?	1	2	3	4
41	Чи були у вас проблеми з утриманням ручки, яка ускладнювало написання?	1	2	3	4
42	Чи виникали труднощі з маніпулюванням дрібними предметами пальцями (наприклад, застібаючи маленькі гудзики)?	1	2	3	4
43	Вам було важко відкрити банку або пляшку через слабкість у руках?	1	2	3	4
44	Вам було важко ходити, тому що ваші ноги опустилися вниз?	1	2	3	4
<b>Протягом минулого тижня:</b>					
45	Чи було вам важко підніматися сходами або вставати зі стільця через слабкість в ногах?	1	2	3	4
46	Чи було у вас запаморочення, коли ви вставали з положення сидячи чи лежачи?	1	2	3	4
47	Чи був у вас затуманений зір?	1	2	3	4
48	Чи були у вас проблеми зі слухом?	1	2	3	4
<b>Будь ласка, відповідайте на наступне запитання, лише якщо ви керуєте автомобілем</b>					
49	Чи виникали труднощі з використанням педалей?	1	2	3	4
<b>Будь ласка, дайте відповідь на наступне запитання, лише якщо ви чоловік</b>					
50	Чи виникали у вас труднощі з отриманням або підтриманням ерекції?	1	2	3	4

Сьогодні на існує єдиного алгоритму профілактики паклітаксел-індукованої нейротоксичності, а також інших видів нейротоксичності, що розвивається на тлі хіміотерапевтичного лікування різних видів раку. Впродовж останніх 10-15 років в різних країн Європи використовуються такі методи профілактики

нейротоксичності, як хілотерапія, охолоджуючи рукавички та панчохи та інше (мал.1). Результати багатьох досліджень доказують, що охолодження або стиснення можуть мати профілактичний ефект.

Дослідження довели, що гіпотермічні рукавички Elastogel знижують токсичність шкіри та нігтів, спричинену доцетакселом у понад 30% пацієнтів. Гідрогель з гліцерину зберігає свою еластичність навіть при низьких температурах. Цей інноваційний продукт пропонує більше комфорту та благополуччя для пацієнта. Під час використання охолоджуючого елемента на руках кровоносні судини звужуються, що перешкоджає потраплянню великих молекул цитостатиків в клітини. Використання заморожених рукавичок під час хімотерапії зменшує потенційну вірогідність втрати нігтів і запобігає сухості шкіри. У проведеному дослідженні, 45 пацієнтів носили охолоджуючі рукавички під час хімотерапії (90 хвилин). Для підтримки постійного холодного відчуття під час сеансу були необхідні 2 рукавички, попередньо поміщені на 2 години в морозилку. Це дослідження виявилось ефективним у запобіганні токсичності нігтів (11% захищених рук проти 53% незахищених рук) і сухості шкіри (спостерігалось на 24% захищених рук проти 53% незахищених рук) під час лікування [4].



Мал. 1. Охолоджуючі рукавички та панчохи

Профілактика пов'язаної з таксанами токсичності кінцівок дуже важлива для лікування та якості життя пацієнтів. Кілька досліджень схвалюють охолодження рук/ніг за допомогою заморожених рукавичок як профілактичне втручання. На відміну від заморожених рукавичок, хілотерапія забезпечує охолодження при постійній температурі. Порівняльні дані із замороженими рукавичками не проводилися.

**Хілотерапія** - це форма фізичної термотерапії, яка передбачає застосування постійної температури від +10 до +35 °С в спеціальних терапевтичних пристроях, які постійно підтримуються на цьому рівні. Тепловий ефект створюється середовищем дистильованої води локалізовано та цілеспрямовано. Це допомагає забезпечити постійне й точне забезпечення необхідної з медичної точки зору температури. Його можна застосовувати протягом багатьох годин і навіть днів без будь-яких відхилень. Датчики постійно

контролюють відповідні цифри та забезпечують послідовність. У замкнутій системі охолоджена вода протікає через анатомічно сформовані манжети, доступні для різних частин тіла у формі одноразових або багаторазових пристроїв [2]. Хілотерапія зменшує кровообіг в кінцівках під час всього хіміотерапевтичного процесу, таким чином обмежує кількість цитостатиків, що досягають кінцівок. Хілотерапія попереджає розвиток полінейропатії, що забезпечує пацієнтам кращу якість життя та усуває необхідність тривалого подальшого лікування нейропатії (мал.2).



Мал. 2. Система для хілотерапії

Було проведено дослідження порівняння традиційного охолодження з льодом (охолоджуючи рукавички) проти хілотерапії при 12°C. Отримані результати надають клінічним онкологам ще більші перспективи профілактики ПІНП завдяки використанню різних методів охолодження. Без профілактичної хілотерапії лише 7% спостережених пацієнтів показали відсутність симптомів полінейропатії. У пацієнтів, які застосовували хілотерапію як профілактичний метод, не було зареєстровано жодного випадку розвитку полінейропатії 2 або 3 ступеню. У 70% пацієнтів які застосовували хілотерапію не було зареєстровано симптомів ПІНП протягом 4 тижнів після закінчення хіміотерапії. Хоча первинне охолодження, тобто початок використання хілотерапії з 1 дня введення цитостатиків, виявило найбільшу ефективність, вторинне охолодження теж може бути ефективним бо зменшує важкі симптоми нейротоксичності та запобігає подальшому погіршенню стану пацієнтів, а саме запобігає інвалідизації. Хілотерапія при 10°C виявилася більш ефективною, ніж хілотерапія при 12°C, а саме за рахунок запобігання розвитку нейропатичного болю у пацієнтів. Хілотерапія виявилася більш ефективною, ніж традиційне методи охолодження, а саме «крижані рукавички та бахіли». Звичайні методи охолодження швидко розморожуються та втрачають охолоджувальний ефект, тобто їх потрібно постійно змінювати під час процесу лікування. Ці методи також пов'язані з ризиком опіків шкіри через природу використовувани надзвичайно низькі температури. Тому використання хілотерапії було визнано більш комфортним для пацієнтів та зручним для медичного персоналу. Таким чином були зроблені наступні висновки: симптоми нейротоксичності, індуковані цитостатиками, можуть бути значно зменшені або попереджені за допомогою

хілотерапії з охолодженням рук та ніг пацієнтів під час хімотерапії; для досягнення найкращих результатів хілотерапію слід використовувати як тільки пацієнт починає курс хімотерапії.

Проспективне самоконтрольоване дослідження Gynecological Oncology Scheibenberg вивчало ефективність гілотерапії на правій руці та стопі порівняно з замороженими рукавичками на лівій у пацієнтів із ранньою стадією раку молочної залози, які отримували щотижневе лікування паклітакселом 80 мг/м<sup>2</sup> або доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні. Первинними та вторинними кінцевими точками були частота побічних ефектів будь-якого ступеня та  $\geq 2$  ступеня (периферична нейропатія, біль і токсичність для нігтів), а також відчуття комфорту обох втручань. У дослідженні взяли участь 62 пацієнти. Частота побічних ефектів будь-якого ступеня була подібною з обох сторін: 85,5% при гілотерапії та 90,3% при заморожених рукавичках. Частота побічних ефектів  $\geq 2$  ступеня на кінцівках була значно нижчою при гілотерапії: 43,6% порівняно з 61,3% при застосуванні заморожених рукавичок. Відчуття комфорту було значно кращим для гілотерапії, ніж для заморожених рукавичок. Таким чином були отримані висновки, що порівняно із замороженими рукавичками постійне охолодження рук і ніг за допомогою гілотерапії забезпечує кращу профілактику побічних ефектів  $\geq 2$  ступеня, про які повідомляють пацієнти, на кінцівках (периферична нейропатія, біль і токсичність нігтів). Відчуття комфорту було значно кращим при гілотерапії. З клінічної точки зору та точки зору пацієнта, хілотерапія є кращою альтернативою для запобігання клінічно значущих побічних ефектів, пов'язаних із таксанами.

На конгресі ESMO 2022, який відбувся у Парижі, були представлені результати дослідження POLAR – встановлення нової стратегії профілактики та лікування периферичної нейропатії, індукованої хімотерапією. У цьому рандомізованому дослідженні оцінювали ефективність одностороннього ручного охолодження або стиснення для запобігання ПІНП. 122 пацієнки з раком молочної залози, які щотижня отримували хімотерапію на основі паклітакселу, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для охолодження або компресії домінуючої руки. Охолодження проводили замороженою рукавичкою (Elasto-Gel), компресію застосовували двома хірургічними рукавичками (на один розмір менше, ніж щільно облягаючі) за 30 хвилин до, під час і через 30 хвилин після таксанової терапії. Первинною кінцевою точкою була ефективність для запобігання сенсорній полінейропатії  $\geq 2$  ступеня. ПІНП додатково оцінювали за загальним показником нейропатії (TNSc) та опитувальниками самооцінки пацієнтів (EORTC-QLQ-CIPN20). Результати охолодження та стиснення були дуже ефективними для запобігання ПІНП  $\geq 2$  ступеня (охолодження: 25% проти 46%; стиснення: 23% проти 39%) з аналогічною ефективністю (суттєвої різниці не виявлено). POLAR — це перше випробування, яке порівнювало охолодження та компресію для запобігання ПІНП. Обидва втручання були високоефективними та майже вдвічі знизили ризик CIPN  $\geq 2$  ступеня.

#### **Висновки:**

1) Оскільки сучасні протоколи лікування раку молочної залози та яєчників потребують обов'язкового використання нейротоксичних агентів, таких як паклітаксел, що зрештою значно подовжує загальну та безрецидивну виживаність хворих, наявність хронічної інвалідизуючої нейропатії стане ще більш очевидним. Існує потреба розробити простий та клінічно корисний алгоритм діагностики та оцінки ступеню важкості ПІНП.

2) Навіть найефективніші методи лікування не можуть забезпечити повного полегшення нейропатичного болю; у цьому випадку саме комплексна профілактика розвитку ПІНП повинна бути використана з першого дня введення паклітакселу.

3) Вплив ПІНП на якість життя онкологічного хворого слід детально вивчати за допомогою добре валідованих та надійних анкет, щоб дозволити клінічним онкологам створити індивідуальний план не лише лікувальних, а також й профілактичних засобів ПІНП.

#### Список використаних джерел:

- [1] American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/talcum-powder-and-cancer.html>
- [2] Coolbrandt, K. Vancoill, U. Dejaeger and all. Preventing taxane-related peripheral neuropathy, pain and nail toxicity: a prospective self-controlled trial comparing halotherapy with frozen gloves in early breast cancer//Breast Cancer Research and Treatment (2022) 192:293–301
- [3] J. Le-Rademacher, R. Kanwar, D. Seisler and all. Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials//National Library of Medecine//PubMed 2017 Nov;25(11):3537-3544.
- [4] L. Michel, P. Romar, M. Feisst and all. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) prevention trial evaluating the efficacy of hand-cooling and compression in patients undergoing taxan-based (neo-)adjuvant chemotherapy for primary breast cancer: First results of the prospective, randomized POLAR trial// Annals of Oncology (2022) 33
- [5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2023.
- [6] Голотюк І.С., Крижанівська А.Є., Голотюк В.В., Андріїв А.В., Голотюк С.І. Механізм розвитку таксан-індукованих нейрофізіологічних змін у онкологічних хворих. Art of Medecine №4(12) жовтень-грудень, 2019